

## 特別講演

主催 ゲノム医学研究センター 遺伝子治療部門

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成30年12月20日 於 毛呂山キャンパス 15号館

オルコスホール2階1522教室

## ゲノム編集の基本原則と医学分野での応用

山本 卓

(広島大学大学院理学研究科 数理分子生命学専攻 教授)

ゲノム編集はゲノム中の任意の標的配列を人工ヌクレアーゼなどを用いて自在に改変することを可能とする技術である。2012年にCRISPR-Cas9が開発されてからは、特定遺伝子のノックアウト細胞やノックアウト動物が短時間で作製できるようになった。その技術を医学に応用することにより、これまで不可能だった治療技術が開発されつつある。今回の学術集会では、ゲノム編集の分野で最先端の研究を行っている山本卓先生に、最新の研究成果とゲノム編集の医学分野などへの応用についてご講演いただいた。

## 1) ゲノム編集の発展

ゲノム中の任意の標的配列を切断する人工ヌクレアーゼとして、ジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN)、TAL エフェクターヌクレアーゼ (TALEN) などが開発された。しかし、それらは技術の難易度と価格が高く、一般的な実験に用いるには敷居が高かった。しかし、2012年にJennifer Doudnaらが細菌の獲得免疫のシステムであるCRISPR-Cas9をゲノム編集に応用することに成功してから、誰でも容易にゲノム編集を行うことが可能となった。

山本先生はウニの卵子の遺伝子発現を定量化するという目的のために、特定の遺伝子のDNA配列を切断してレポーター遺伝子を挿入したいと考え、ゲノム編集の技術開発を始めた。1996年にZFNが開発されたが使用が難しく、多くの研究室で使用できなかった中、山本先生の研究室ではいち早く使用することを可能とした。さらに2010年にTALENが開発されて、2013年には山本先生らのグループは高活性型のTALENの開発に成功し、Platinum TALENと命名して広島大学で特許を取得した。外来遺伝子をゲノムの特定部位に挿入するノックイン技術の開発も行い、2014年にTALENやCRISPRを用いた新規ノックイン技術であるPITCh (Precise Integration into Target Chromosome) システムを開発した。

## 2) ゲノム編集の医学分野への応用

ゲノム編集は様々な分野に応用されていて、農作物や畜産での品種改良などの研究が進んでいる。医学分野への応用に関しては、疾患モデル動物の作成、疾患iPS細胞の作成・治療、がんのモデル細胞の作製、遺伝子治療などに関する技術が開発されている。iPS細胞を用いた技術では、筋ジストロフィー患者由来のiPS細胞の変異遺伝子をゲノム編集で正常化し、患者に移植する技術が研究されている。白血病の治療への応用として、キメラ抗原受容体発現T細胞 (CAR-T) 療法に応用されている。従来のCAR-T療法では患者から採取したT細胞に腫瘍細胞を攻撃するためのキメラ抗原受容体を導入してから患者の体内に戻して白血病の治療を行っていた。しかし、ゲノム編集を用いることにより、第三者由来のT細胞を加工して誰でも使用できるuniversal CAR-Tが開発された。生体への直接のゲノム編集はまだ技術的な課題が多く、ゲノム編集を用いないと治らない疾患に対して、かつ十分に技術レベルが上がってからでないと実施することは難しい。2018年11月に、中国の科学者がHIV陽性の父親と陰性の母親からHIVに感染しない子供を出産させるためとして、受精卵のCCR5遺伝子 (HIV感染に必要な遺伝子) をゲノム編集で改変し、実際に双子の子供が生まれた。安全性が確立されていない段階でゲノム編集がヒト受精卵に応用されてしまい、倫理的な問題点が浮き彫りになった。

山本先生は最先端のゲノム編集技術を開発し続けている第一人者であり、その研究内容は医学分野にも大きく貢献されていることが印象的だった。我々は埼玉医科大学でゲノム編集を応用した遺伝子治療技術の研究に取り組んでいるが、今回の学術集会ではその研究を発展させるための知見が得られた。

(文責 新田洋久)